



19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Pat ntschrift  
10 DE 197 05 538 C 1

51 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**A 61 K 9/16**  
A 61 K 9/20  
A 61 K 31/60  
A 61 K 31/68  
A 61 K 31/375

21 Aktenzeichen: 197 05 538.9-41  
22 Anmeldetag: 14. 2. 97  
43 Offenlegungstag: -  
45 Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 27. 8. 98

DE 197 05 538 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

73 Patentinhaber:  
Gödecke AG, 10587 Berlin, DE

72 Erfinder:  
Weiland-Waigel, Andrea, Dr., 79258 Hartheim, DE;  
Rauchfuß, Roland, 79114 Freiburg, DE; Bambach,  
Thomas, Dr., 79418 Schliengen, DE; Seegmüller,  
Lothar, 76185 Karlsruhe, DE; Schrimpl, Leopold, Dr.,  
79312 Emmendingen, DE

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
gezogene Druckschriften:

EP	04 38 358 B1
EP	03 61 910 A1
EP	00 43 254 A1
WO	94 27 557
WO	93 18 753

54 Verfahren zur Trennung von Wirkstoffen in festen pharmazeutischen Zubereitungen

57 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur räumlichen Trennung von mindestens zwei Wirkstoffen A und B in festen Arzneimittelformen, wobei ein Schmelzverfahren gemäß EP 0043254 angewandt wird, mit der Maßgabe, daß man den Wirkstoff A gleichmäßig in die höherschmelzende lipide oder lipoide Komponente einarbeitet und das so erhaltene Gemisch granuliert oder auf andere Weise fein verteilt, bevor man das Verfahren gemäß EP 0043254 durchführt.

DE 197 05 538 C 1

## Beschreibung

Aus der EP 0043254 ist ein Verfahren zur Herstellung einer Arzneimittelzubereitung mit verzögerter Wirkstoffabgabe bekannt, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man (a) den Wirkstoff fein verteilt; (b) den Wirkstoff in feinverteilter Form sowohl mit einer feinverteilten hochschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente als auch mit einer feinverteilten niedrighschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente vermischt, wobei das Gewichtsverhältnis der beiden lipiden oder lipoiden Komponenten im Bereich 1 : 5 bis 5 : 1 liegt; (c) das resultierende Gemisch aus Wirkstoff und lipiden oder lipoiden Komponenten auf eine Temperatur bringt, die oberhalb des Schmelzpunkts der niedrighschmelzenden Komponente jedoch unterhalb des Schmelzpunkts der hochschmelzenden Komponente liegt, wobei der Wirkstoff und die hochschmelzende lipide oder lipoide Komponente gleichmäßig in der vollständig geschmolzenen niedrighschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente dispergiert werden; (d) das resultierende Gemisch nach dem Aufschmelzen der niedrighschmelzenden Komponente unter deren Schmelzpunkt abkühlen läßt und (e) das resultierende Gemisch während des Abkühlens oder danach granuliert, wobei die Angaben "niedrighschmelzend" und "hochschmelzend" in Bezug auf ihre Relation zueinander verwendet werden, ohne irgendwelche besondere Schmelzpunkte einzuschließen.

Das Verfahren gestattet die Herstellung von Retardformulierungen bei relativ niedriger Temperatur und dient vor allem der Schonung hitzeempfindlicher Wirkstoffe.

In Weiterführung der Entwicklung des Verfahrens gemäß EP 0043254 beschreibt die Wo 93/24110 ein Extrusionsverfahren bei dem man die gut zerkleinerte und vorgemischte pulverförmige Masse gemäß (b) mittels einer Extruderschnecke in einen vortemperierten Extruder einführt und so gemäß (c) auf eine Temperatur bringt, die höchstens 4°C über der Schmelztemperatur der niedrighschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente liegt, das so erwärmte Gemisch bei einem Druck von 200 bis 600 kPa(N/M<sup>2</sup>) einem Extrusionsprozess unterwirft und es auf diese Weise dispergiert, wobei die teilaufgeschmolzene und gut vermischte Masse durch eine Düsenplatte mit einem Düsendurchmesser von 1,2 bis 4 mm extrudiert und anschließend gemäß (d) abgekühlt und gewünschtenfalls anschließend granuliert wird.

Die beschriebenen Verfahren befassen sich mit Retardzubereitungen, die nur einen Wirkstoff enthalten. Da der Vorteil des beschriebenen Standes der Technik gerade darauf beruht, als eigentlichen Wirkstoffträger ausschließlich die niedrighschmelzende lipoide Komponente einzusetzen, enthalten beide Dokumente immanent die Anweisung an den Fachmann, beim Einsatz von zwei oder mehr Wirkstoffen ebenfalls nur von einer lipoiden Komponente Gebrauch zu machen und die andere Komponente als Ballastkomponente zu betrachten, die wirkstofffrei bleiben soll.

In der Praxis ergibt es sich bisweilen, daß beim Einsatz von mehr als einem Wirkstoff in Kombinationspräparaten Unverträglichkeiten der Wirkstoffe untereinander auftreten. Bisweilen benötigt auch einer der Wirkstoffe besondere Hilfsstoffe wie z. B. Antioxidantien.

Es wurde nun gefunden, daß sich speziell die obenbeschriebenen Retardprodukte hervorragend dazu eignen, unverträgliche Wirkstoffe auf äußerst elegante Weise räumlich voneinander zu trennen und so die Stabilität von festen Arzneimitteln wie z. B. Tabletten oder Granulaten erheblich zu erhöhen, wobei sich die Trennmaßnahme technisch besonders vorteilhaft und kostengünstig gestalten läßt.

Aufgabe der Erfindung ist es, die Stabilität von festen Arzneimittelformulierungen wie z. B. Tabletten, Dragees

oder Granulaten insbesondere bei Unverträglichkeiten der Wirkstoffe untereinander oder bei Unverträglichkeiten mit bestimmten Hilfsstoffen durch eine räumliche Trennung der unverträglichen Komponenten herbeizuführen.

Die Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß man bei Arzneimittelformulierungen gemäß EP 043254 den jeweils temperaturempfindlicheren Wirkstoff und/oder Hilfsstoff in die höherschmelzende lipide oder lipoide Komponente einarbeitet und diese in fester und feinverteilter Form mit der niedrighschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente und dem zweiten temperaturempfindlicheren Wirkstoff und/oder Hilfsstoff gemäß EP 0 043 254 oder WO 93/24110 zu Arzneimitteln weiterverarbeitet. Aus der EP 0 452 145 sind zwar weitere oral verabreichbare beschichtete Zusammensetzungen bekannt, bei denen Körner eines hitzebeständigen pharmazeutischen Wirkstoffs durch geringe Mengen eines ersten thermoschmelzenden Materials so gebunden werden, daß sie aneinander haften und dann von einem zweiten thermoschmelzenden Material, dessen Schmelzpunkt tiefer als der des ersten liegt, beschichtet werden. Hierbei entstehen Granulen eines einzelnen Wirkstoffs, die jeweils mit lipidem Material beschichtet sind. Es ist jedoch ersichtlich, daß dieses Prinzip nicht zu einer Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe beitragen kann, da ein zweiter Wirkstoff oder unverträglicher Hilfsstoff weder vorgesehen ist, noch gegebenenfalls getrennt vom ersten Wirkstoff in die Zusammensetzung eingebracht werden kann.

Da beim erfindungsgemäßen Aufschmelzen der niedrighschmelzenden Komponente die höherschmelzende Komponente unverändert im festen Aggregatzustand verbleibt, sind die Wirkstoffteilchen der höherschmelzenden Komponente auch beim Aufschmelzen der niedrighschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente vollständig und dauernd in eine feste lipide oder lipoide Phase eingebettet, so daß Kontakte mit den unverträglichen Anteilen aus der niedrighschmelzenden Komponente sicher verhindert werden.

Die Retardierung läßt sich durch Zugabe hydrophiler Bestandteile in weiten Grenzen regeln, so daß auch nichtretardierte Formen nach dem Verfahren gemäß vorliegender Erfindung hergestellt werden können. Besonders elegant läßt sich der Retardierungsgrad mittels hydrophiler Polymerer gemäß EP 0 068 446 einstellen.

Somit ermöglicht die Erfindung die Herstellung einfach und kostengünstig herzustellender fester Arzneimittelformen mit beliebig einzustellender Wirkstofffreigabe, insbesondere wenn mindestens ein Wirkstoff entweder gegenüber einem weiteren Wirkstoff oder einem Hilfsstoff unverträglich ist und geschützt werden soll. Dadurch daß die Wirkstoffe durch die höherschmelzende Komponente praktisch vollständig maskiert werden können und im weiteren Verfahren und später bei der Aufbewahrung bis zum Verbrauch des fertigen Arzneimittels diese Maskierung erhalten bleibt, können auch mehrere hochschmelzende Komponenten mit unterschiedlichen Wirkstoffen oder unterschiedlichem Wirkstoffgehalt eingesetzt werden, die dann mit der niedrighschmelzenden Komponente, in die besonders temperaturempfindliche Wirkstoffe eingearbeitet werden können, zum fertigen Arzneimittel verbunden werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein Verfahren zur räumlichen Trennung von mindestens zwei unverträglichen Wirkstoffen (bzw. Hilfsstoffen) A und B in festen Arzneimittelformen bei dem man

- a) die Wirkstoffe A und B fein verteilt;
- b) den Wirkstoff B in feinverteilter Form sowohl mit einer feinverteilten hochschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente als auch mit einer feinverteilten niedrighschmelzenden lipiden oder lipoiden Kompo-

nente vermischt, wobei das Gewichtsverhältnis der beiden lipiden oder lipoiden Komponenten im Bereich 1 : 5 bis 5 : 1 liegt;

c) das resultierende Gemisch aus Wirkstoff B und lipiden oder lipoiden Komponenten auf eine Temperatur bringt, die oberhalb des Schmelzpunkts der niedrighschmelzenden Komponente jedoch unterhalb des Schmelzpunkts der hochschmelzenden Komponente liegt, wobei der Wirkstoff und die hochschmelzende lipide oder lipoide Komponente gleichmäßig in der vollständig geschmolzenen niedrighschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente dispergiert werden;

d) das resultierende Gemisch nach dem Aufschmelzen der niedrighschmelzenden Komponente unter deren Schmelzpunkt abkühlen läßt und

e) das resultierende Gemisch während des Abkühlens oder danach granuliert, wobei die Angaben "niedrighschmelzend" und "hochschmelzend" in Bezug auf ihre Relation zueinander verwendet werden, ohne irgendwelche besondere Schmelzpunkte einzuschließen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man vor dem Schritt (b) den feinverteilten Wirkstoff A gleichmäßig in die höherschmelzende lipide oder lipoide Komponente einarbeitet und das so erhaltene Gemisch granuliert oder auf andere Weise fein verteilt.

Beim Einsatz besonders oxidationsempfindlicher Wirkstoffe, kann der Schutz der hochschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente gegen oxidative Einflüsse, dadurch gesteigert werden, daß man den getrennten Komponenten wahlweise spezielle Antioxidantien zusetzt. Diese können hydrophiler oder lipophiler Art sein. Zu den hydrophilen Antioxidantien gehört beispielsweise Ascorbinsäure. Lipophile Antioxidantien umfassen Ascorbinsäureester, BHA, BHT, Gallussäureester, Tocopherole, und oder Nordihydroguajaretsäure. Weitere Hilfsstoffe dieser Art sind Alkali- oder Erdalkalisulfite oder-bisulfite in einer Menge von 0,001 bis 5 Gew.-%, bevorzugt 0,001 bis 1%, bezogen auf die Gesamtmasse der entsprechenden Komponente. Deren Wirkung kann durch Synergisten wie z. B. Ascorbinsäure, Citronensäure und deren Salze, Lecithin oder Ethylendiamintetraessigsäure verstärkt werden.

Die Einarbeitung des Wirkstoffs A in die höherschmelzende Komponente kann durch einfaches Aufschmelzen und Granulation der abgekühlten Masse erfolgen. Es ist jedoch auch ein Überzug des Wirkstoffs im Wirbelschichtverfahren (bottom-, top-, oder tangential spray) möglich. Dabei entsteht ein feines Granulat, daß unmittelbar weiterverarbeitet werden kann. Der Wirkstoff kann ferner gleichmäßig in der geschmolzenen Komponente verteilt und in einem Sprühturm abgekühlt werden (Spray congealing).

Bezüglich der Weiterverarbeitung wird auf die Verfahren des eingangs genannten Standes der Technik verwiesen.

#### Beispiel 1

Tabletten enthaltend  
500 mg Acetylsalicylsäure und  
60 mg Phenylephrine

#### Zusammensetzung

ASS:	500 mg/Tablette
Phenylephrine:	60 mg/Tablette
Lactose:	256 mg/Tablette
Rizinusöl, hydr.:	40 mg/Tablette
Stearinsäure:	60 mg/Tablette
Magnesiumstearat:	2,0 mg/Tablette
Carboxymethylcell.-Na:	2,0 mg/Tablette

30 kg Phenylephrine werden mit 20 kg hydrierten Rizinusöls partikelgecoatet. Die erhaltenen Partikel werden dann in einer Vormischung mit 250 kg Acetylsalicylsäure, 128 kg Lactose und 30 kg Stearinsäure über eine Dosierschnecke einem Extruder zugeleitet. Der Extruder ist in mehrere getrennt temperierbare Schüsse eingeteilt. Die Mischung wird bei einer Umdrehungszahl von 170–180 UpM in den durch den heizbaren Mantel vorgeheizten Extruder gefördert. Der Schneckendurchmesser beträgt 50 mm. Die Manteltemperatur beträgt in allen Schüssen 58–60°C. Nach einer durchschnittlichen Verweildauer von 2–4 Minuten wird das teilaufgeschmolzene Produkt durch eine Düsenplatte extrudiert. Die Düsenplatte enthält 20 Düsenöffnungen mit einem inneren Durchmesser von 1,5–3 mm. Die Apparatur fördert unter den beschriebenen Bedingungen 110–120 kg Extrudat in der Stunde. Das Extrudat wird in Form feiner gleichmäßiger Stränge auf dem langsam laufenden Förderband weitgehend auf Raumtemperatur abgekühlt und schließlich einem Granulator zugeführt. Das fertige Granulat gelangt schließlich in einen Auffangbehälter. Anschließend wird das Granulat mit 1 kg Magnesiumstearat und 1 kg Natriumcarboxymethylcellulose (Außenphase) gleichmäßig vermischt und in üblicher Weise zu Tabletten mit einem Gesamtgewicht von 920 mg verpreßt.

#### Beispiel 2

Tabletten enthaltend  
Ascorbinsäure und  
Vitamin B12 (Cyanocobalamin)

In der in Beispiel 1 beschriebenen Weise werden 500 kg Ascorbinsäure, 0,5 kg Vitamin B12, 50 kg Lactose, 20 kg Rizinusöl hydriert, 27,5 kg Glycerinmonostearat, 1 kg Hydroxyethylcellulose und 1 kg Magnesiumstearat zu Tabletten verarbeitet. Vor dem Extrusionsprozeß wird das Vitamin B12 (Cyanocobalamin) mit dem hydrierten Rizinusöl partikelgecoatet. Man erhält Tabletten mit einem Gesamtgewicht von 1200 mg und einem Gehalt von je 1000 mg Ascorbinsäure und 1 mg Vitamin B12,

Ascorbinsäure:	1000 mg/Tablette
Cyanocobalamin:	1 mg/Tablette
Lactose:	100 mg/Tablette
Rizinusöl, hydriert:	40 mg/Tablette
Glycerinmonostearat:	55 mg/Tablette
Hydroxyethylcellulose:	2 mg/Tablette
Magnesiumstearat:	2 mg/Tablette
Summe.	1200 mg/Tablette

#### Patentansprüche

- Verfahren zur räumlichen Trennung von mindestens zwei Wirkstoffen (bzw. Hilfsstoffen) A und B in festen Arzneimittelformen, bei dem man
  - die Wirkstoffe A und B fein verteilt;
  - den Wirkstoff B in feinverteilter Form sowohl

mit einer feinverteilten hochschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente als auch mit einer fein verteilten niedrigschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente vermischt, wobei das Gewichtsverhältnis der beiden lipiden oder lipoiden Komponenten im Bereich 1 : 5 bis 5 : 1 liegt;

c) das resultierende Gemisch aus Wirkstoff B und lipiden oder lipoiden Komponenten auf eine Temperatur bringt, die oberhalb des Schmelzpunkts der niedrigschmelzenden Komponente jedoch unterhalb des Schmelzpunkts der hochschmelzenden Komponente liegt, wobei der Wirkstoff und die hochschmelzende lipide oder lipoide Komponente gleichmäßig in der vollständig geschmolzenen niedrigschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente dispergiert werden;

d) das resultierende Gemisch nach dem Aufschmelzen der niedrigschmelzenden Komponente unter deren Schmelzpunkt abkühlen läßt und

e) das resultierende Gemisch während des Abkühlens oder danach granuliert, wobei die Angaben "niedrigschmelzend" und "hochschmelzend" in Bezug auf ihre Relation zueinander verwendet werden, ohne irgendwelche besonderen Schmelzpunkte einzuschließen,

**dadurch gekennzeichnet**, daß man vor dem Schritt (b) den feinverteilten Wirkstoff A gleichmäßig in die höherschmelzende lipide oder lipoide Komponente einarbeitet und das so erhaltene Gemisch granuliert oder auf andere Weise fein verteilt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens einer der lipiden oder lipoiden Komponente ein Antioxidationsmittel zustetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Antioxidationsmittel Ascorbinsäure, Ascorbinsäureester, BHA, BHT, Gallussäureester, Tocopherole, Nordihydroguajaretsäure, Alkali- oder Erdalkalisulfite oder Bisulfite umfaßt.

4. Verfahren gemäß Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als höherschmelzende lipide oder lipoide Komponente hydriertes Pflanzenöl, insbesondere hydriertes Rizinusöl verwendet wird.

5. Verfahren gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als niedrigschmelzende Komponente eine höhere Fettsäure oder ein Mono- Di- oder Triester einer höheren Fettsäure mit einem Schmelzpunkt von 50–60°C verwendet wird.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als höhere Fettsäure Palmitin- und/oder Stearinsäure oder Glycerin-Behenat verwendet wird.

55

60

65